

PCT WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)



<p>(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : A61K 9/00</p>	A1	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/49842</p> <p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 7. Oktober 1999 (07.10.99)</p>		
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top; padding: 5px;"> <p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE99/00798</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 20. März 1999 (20.03.99)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 198 14 257.9 31. März 1998 (31.03.98) DE</p> <p>(71) Anmelder: ASTA MEDICA AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; An der Pikardie 10, D-01277 Dresden (DE).</p> <p>(72) Erfinder: TRITTHART, Wolfram; Reichenhausweg 6, A-9400 Wolfsberg (AT). PISKERNIG, Maria, André; Mail- dorf 34, A-9431 St. Stefan (AT). KÖLBL, Gottfried; Röntgenstrasse 20/13, A-9100 Völkermarkt (AT).</p> </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top; padding: 5px;"> <p>(81) Bestimmungsstaaten: AU, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, EE, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KG, KR, KZ, LT, LV, MK, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TR, UA, UZ, YU, ZA, eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i></p> </td> </tr> </table>			<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE99/00798</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 20. März 1999 (20.03.99)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 198 14 257.9 31. März 1998 (31.03.98) DE</p> <p>(71) Anmelder: ASTA MEDICA AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; An der Pikardie 10, D-01277 Dresden (DE).</p> <p>(72) Erfinder: TRITTHART, Wolfram; Reichenhausweg 6, A-9400 Wolfsberg (AT). PISKERNIG, Maria, André; Mail- dorf 34, A-9431 St. Stefan (AT). KÖLBL, Gottfried; Röntgenstrasse 20/13, A-9100 Völkermarkt (AT).</p>	<p>(81) Bestimmungsstaaten: AU, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, EE, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KG, KR, KZ, LT, LV, MK, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TR, UA, UZ, YU, ZA, eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i></p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE99/00798</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 20. März 1999 (20.03.99)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 198 14 257.9 31. März 1998 (31.03.98) DE</p> <p>(71) Anmelder: ASTA MEDICA AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; An der Pikardie 10, D-01277 Dresden (DE).</p> <p>(72) Erfinder: TRITTHART, Wolfram; Reichenhausweg 6, A-9400 Wolfsberg (AT). PISKERNIG, Maria, André; Mail- dorf 34, A-9431 St. Stefan (AT). KÖLBL, Gottfried; Röntgenstrasse 20/13, A-9100 Völkermarkt (AT).</p>	<p>(81) Bestimmungsstaaten: AU, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, EE, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KG, KR, KZ, LT, LV, MK, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TR, UA, UZ, YU, ZA, eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i></p>			
<p>(54) Title: FIZZY FORMULATIONS</p> <p>(54) Bezeichnung: BRAUSEFORMULIERUNGEN</p> <p>(57) Abstract</p> <p>The invention relates to rapidly decomposing forms of administering alkali-sensitive active agents, more particularly selegiline, for oral applications in the form of fizzy formulations, containing an alkali-sensitive active agent and a fizzy base consisting of one or several alkaline earth carbonates, an organically edible acid and/or alkali salt of a citric acid and optionally pharmaceutically usable additives.</p> <p>(57) Zusammenfassung</p> <p>Die Erfindung betrifft schnell zerfallende Darreichungsformen für alkali-empfindliche Wirkstoffe, insbesondere Selegilin, zur oralen Anwendung in Form von Brauseformulierungen, welche einen alkali-empfindlichen Wirkstoff und eine Brausegrundlage bestehend aus einem oder mehreren Erdalkalicarbonaten, einer organisch essbaren Säure und/oder einem Alkalisalz der Zitronensäure und gegebenenfalls pharmazeutisch verwendbare Hilfsstoffe enthalten.</p>				

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshjan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

Brauseformulierungen

Die Erfindung betrifft feste, schnell zerfallende Darreichungsformen in Form von Brauseformulierungen für alkali-empfindliche Wirkstoffe, insbesondere Selegilin und Verfahren zu ihrer Herstellung.

Selegilin (= L-N-(1-Phenyl-isopropyl)N-methyl-2-propinylamin) oder dessen pharmazeutisch verwendbare Salze werden in der Therapie der Parkinson-Erkrankung in Form von Tabletten eingesetzt.

In der Patentliteratur werden eine Vielzahl von Darreichungsformen für Selegilin beschrieben. In EP 404 807, EP 406 488, EP 509 761, EP 591 432, EP 593 807, EP 617 515, WO 94/23707, EP 647 137, EP 683 668, WO 95/18603, EP 655 900 und WO 96/02239 werden transdermale Applikationsformen, beispielsweise auch in Form von Pflastern beansprucht.

In EP 582 186, WO 96/01612 und US 5,484,608 werden Arzneiformen zur kontrollierten Freisetzung von Selegilin, beispielsweise in Form von Tabletten, in US 5,128,145 osmotisch wirksame Freisetzungssysteme und in WO 96/22435 normal freisetzende orale Formulierungen aufgezeigt.

Gegenstand der Patentanmeldung WO 96/12472 ist eine liposomale Zusammensetzung, welche als Wirkstoff Selegilin enthält.

Buccale und sublinguale Applikationsformen werden in WO 97/17067 beansprucht.

In WO 95/07070 werden Brauseformulierungen beschrieben, die zur Vermeidung der unlöslichen Rückstände aus Tricalciumcitrat, die bei der Auflösung von Brauseformulierungen entstehen können, mindestens zwei verschiedene essbare Säuren enthalten.

In WO 93/00886 werden Brausetabletten mit guter Lagerstabilität beispielsweise für die alkali-empfindlichen Wirkstoffe wie Acetylcystein, Captopril und Minoxidil beschrieben, die eine Brausegrundlage bestehend aus einer festen essbaren

organischen Säure als Trägerkristalle, einem Alkalicarbonat oder -bicarbonat und einem Alkalisalz der Säure enthalten. Auf den Trägerkristallen sind zwei Schichten aufgebracht. Die erste Schicht besteht aus einer anderen Säure als die Trägerkristalle selbst und die zweite Schicht aus dem Alkalisalz einer der beiden Säuren.

Selegilin ist in alkalihaltigen Brauseformulierungen nicht stabil. Auch ein mehrschichtiger Aufbau reicht zur Stabilisierung nicht aus. Alkalicarbonate und -bicarbonate sind basischer als Erdalkalicarbonate, wie Calciumcarbonat. Für Selegilin, ein alkali-empfindlicher Wirkstoff, stehen bisher keine geeigneten Brauseformulierungen zur Verfügung. Das dürfte wohl auch daran liegen, daß bisher derartige Formulierungen aufgrund der Instabilität des Selegilins, wie in Abbildung 1 dargestellt, nicht geglückt sind.

Die therapeutische Behandlung von verschiedenen Erkrankungen bedingt, insbesondere bei älteren Menschen, eine sehr häufige und auch teilweise lebenslange Einnahme von Pharmaka.

Ein Parkinson-Patient hat üblicherweise aufgrund des starken Tremors Probleme bei der Einnahme von Tabletten mit dem anschließenden Trinken von Flüssigkeit. Ebenso ist die Einnahme von Tabletten für Patienten mit Schluckbeschwerden sehr schwierig.

Es besteht deshalb ein Bedürfnis nach neuen festen, schnell zerfallenden Darreichungsformen, insbesondere Brauseformulierungen in Form von Löstabletten, Buccaltabletten oder löslichen Granulaten, welche eine einfache Einnahme, beispielsweise auch für ältere Menschen gewährleisten.

Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, neuartige und therapeutisch vorteilhafte Brauseformulierungen für Selegilin und weitere alkali-empfindliche Wirkstoffe bereitzustellen.

Insbesondere sind die Löstablettenformulierungen auch für die kombinierte Anwendung mit anderen Löstabletten, wie L-Dopa und Benserazid gemäß EP 521 388 geeignet.

Diese Aufgabe wird durch die vorliegende Erfindung gelöst, welche schnell zerfallende Darreichungsformen zur oralen Anwendung mit oder ohne Wasser in Form von Brauseformulierungen, enthaltend einen alkali-empfindlichen Wirkstoff und eine Brausegrundlage bestehend aus ein oder mehreren Erdalkalicarbonaten, einer organisch essbaren Säure und/oder einem Alkalisalz der Zitronensäure und gegebenenfalls pharmazeutisch verwendbaren Hilfsstoffen zum Gegenstand hat.

Gegenstand der Erfindung sind Brauseformulierungen in Form von Granulaten, Tabletten oder Sachets. Bei den Tabletten kann es sich auch um Buccaltabletten handeln.

Eine besondere Ausführungsform der Erfindung betrifft Brauseformulierungen, welche Selegilin oder dessen pharmazeutisch verwendbaren Salze enthalten.

Durch Zugabe von Wasser oder Zutritt von Speichel zur derartigen Brausezubereitung entsteht unter Entwicklung von CO_2 -Gas eine Suspension oder Lösung, welche zur Einnahme einen angenehmen Geschmack besitzt. Eine schnelle Freigabe des Wirkstoffes ist hierbei von besonderer Bedeutung, um einen raschen Wirkungseintritt zu gewährleisten. Dies gilt insbesondere bei Buccaltabletten.

Im Stand der Technik sind Brauseformulierungen für verschiedene Wirkstoffe und Vitamine bekannt. Diese Brauseformulierungen enthalten in der Regel ein CO_2 -abgabefähiges Mittel sowie ein die Abgabe von CO_2 -induzierendes Mittel. Als CO_2 -abgabefähiges Mittel werden bevorzugt Alkalicarbonate oder Alkalihydrogencarbonate wie Natrium- oder Natriumhydrogencarbonat eingesetzt. Erdalkalicarbonatformulierungen betreffen hauptsächlich Mineralstoffpräparate.

Als Mittel zur Induzierung der CO_2 -Abgabe werden essbare organische Säuren oder deren Salze, welche in fester Form vorliegen und sich ohne vorzeitige CO_2 -Entwicklung mit dem Wirkstoff und den anderen Hilfsstoffen zu Granulaten oder Tabletten formulieren lassen, eingesetzt.

Essbare organische Säuren sind beispielsweise Weinsäure, Apfelsäure, Fumarsäure, Adipinsäure, Bernsteinsäure, Ascorbinsäure, Maleinsäure oder Zitronensäure.

Pharmazeutisch annehmbare saure Salze sind beispielsweise in fester Form vorliegende Salze von mehrbasischen Säuren, in denen mindestens noch eine Säurefunktion vorhanden ist, wie Natriumdihydrogen- oder Dinatriumhydrogenphosphat oder entsprechende Citrate.

Die Wirkstoffe liegen entweder als leicht lösliche Verbindungen in der Brauseformulierung vor oder sie werden beim Auflösungsprozeß durch Salzbildung in Lösung gebracht. Schwerlösliche Wirkstoffe können jedoch auch dispergiert werden.

Selegilinhydrochlorid ist außerordentlich empfindlich gegen die üblichen Brausegrundlagen wie Natriumbicarbonat, Natriumcarbonat oder Natriumhydrogencitrat in Verbindung mit organisch essbaren Säuren, wie Zitronensäure oder Weinsäure.

In diesen üblichen Brauseformulierungen kommt es zum Abbau des Wirkstoffes Selegilin zu Amphetamin, Metamphetamin und Desmethylselegilin und zur Sublimation des Wirkstoffes. Bemerkenswert ist, daß der Abbau zu den genannten Metaboliten nur teilweise erfolgt. Der Hauptteil Selegilin sublimiert im Beisein von Alkaliverbindungen, insbesondere Alkalicarbonaten ab, so daß schon überraschenderweise ein Wirkstoffverlust bei geringfügiger Metabolisierung auftritt. Somit ist die geforderte Reinheit und Menge nach Lagerung dieser Selegilin-Brauseformulierungen nicht mehr gegeben, wie aus der Abbildung 2 erkennbar ist.

Überraschenderweise sind die Brauseformulierungen auf Erdalkaligrundlage entsprechend der vorliegenden Erfindung sehr stabil.

Eine bevorzugte Ausführungsform besteht dabei in der Verwendung von Calciumcarbonat und Zitronensäure als Brausegrundlage.

Von Vorteil könnte sein, wenn das Calciumcarbonat teilweise durch die Zitronensäure zu Calciumcitrat anreagiert.

Geringfügige Anteile von Natriumcitrat führen nicht zu Instabilitäten. Dabei darf dieser Anteil 15 % des Gesamtgewichtes der Brauseformulierung nicht übersteigen.

Die erfindungsgemäßen Selegilin-Brauseformulierungen zeigen selbst im Streßtest bei 40 °C und 75 % relativer Luftfeuchtigkeit wie auch bei Raumtemperatur keinen relevanten Qualitätsverlust (Abbildung 3).

Das ist deshalb von besonderer Bedeutung, da Brauseformulierungen während der Herstellung, Abfüllung und Lagerung vor Luftfeuchtigkeit gut geschützt werden müssen, weswegen die Herstellung im allgemeinen nur in Räumen mit niedriger Luftfeuchtigkeit erfolgt (Ritschel, Bio Tablette, Ectio Cauher KG 1966, S. 115 f). Wie von Wells „Pharmaceutical Preformulation (John Wiley 1988) dargelegt, ist die basische Katalyse für sehr viele Arzneistoffe ein entscheidender Mechanismus für Instabilitäten.

Calciumcarbonat wird üblicherweise in Brausetabletten nur zur Calcium-Therapie eingesetzt und nicht als Arzneistoffträger für Wirkstoffgruppen, in denen Calcium keinen Beitrag zur Therapie leistet.

Calciumhaltige Brausetabletten werden im allgemeinen zur Behandlung des Mineralstoffwechsels verwendet.

In WO 95/07070 wird ein Brausegranulat zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung auf der Basis von Calciumcarbonat und Zitronensäure aufgezeigt, wobei 5 - 20 Gewichtsteile der Zitronensäure durch wenigstens eine andere essbare Säure, wie Apfelsäure, ersetzt sind.

Calciumcarbonat findet auch als zusätzlicher Hilfsstoff in der pharmazeutischen Technologie, beispielsweise als Dragierhilfsstoff oder Streckmittel Anwendung (Fiedler, Lexikon der Hilfsstoffe, 3. Auflage, 1989).

Die vorliegenden erfindungsgemäßen Brauseformulierungen erlauben die Herstellung einer trinkfertigen, wohlschmeckenden Lösung oder Suspension, vorzugsweise in einem Volumen von 40 bis 80 ml Wasser, die bei Tremor leicht abgetrunken werden kann. Dies gilt ebenso für geriatrische Patienten. Buccal- oder Sublingualbrausezubereitungen werden direkt an der Mundschleimhaut appliziert.

Beispielsweise enthalten Minibrausetabletten 5 bis 10 mg Selegilin-HCl und etwa 1200 mg einer Brausegrundlage, „normale“ Brausetabletten 2000 mg bis 7000 mg und Buccalzubereitungen 50 bis 500 mg einer Brausegrundlage. Die Buccalzubereitungen können deutlich niedriger dosiert sein, beispielsweise 1 - 5 mg Selegilin.

Bei niedrig dosierten Wirkstoffen können in den erfindungsgemäßen Brauseformulierungen bis zu 90 % und bei höher dosierten Wirkstoffen 30 % bis 70 % einer Brausegrundlage enthalten sein.

Die Brauseformulierungen erlauben auch die kombinierte Einnahme mit weiteren Wirkstoffen, wie es im Fall von Selegilin bei der Parkinson-Behandlung sehr oft erforderlich ist.

So könnten die Selegilin-Brauseformulierungen in Kombination mit anderen Löstabletten, insbesondere L-Dopa-Benzerazid Kombinationen oder Amantadin-Löstabletten verabreicht werden.

Es ist auch eine Cocktailbehandlung, wie in EP 521 388 beschrieben, möglich. Hier werden wenigstens zwei verschiedene Wirkstoffe in ein und derselben Wassermenge aufgelöst oder suspendiert und damit gemeinsam verabreicht.

Selegilin kann in Form von Brauseformulierungen auch gemeinsam mit Vitamin E verabreicht werden.

Erfindungsgemäß können diese Brausezubereitungen auch für andere alkaliempfindliche Wirkstoffe, wie Erythromycin, Clarithromycin, Diazepam, Ampicillin, oder Phenobarbital eingesetzt werden.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Brauseformulierungen kann nach üblichen, im Stand der Technik bekannten Verfahren erfolgen. Beispielsweise werden die Säuren und Carbonate getrennt granuliert (Feuchtgranulation), wobei die Wirkstoffe vorzugsweise dem sauren Granulat beigefügt werden. Nach Mischung der sorgfältig getrockneten Granulate werden lösliche Gleitmittel, wie Natriumbenzoat oder Polyäthylenglykole zugesetzt und komprimiert.

Nach der anderen Methode werden alle Säuren, Carbonate und Wirkstoffe zusammengemischt und im Reaktor erhitzt, bis beispielsweise die Zitronensäure ihr Kristallwasser freigibt und ein Granulat entsteht (WO95/13130). Wiederholtes Umrühren ist erforderlich, um eine gleichmäßige Masse zu erhalten. Diese wird dann rasch gesiebt und sorgfältig getrocknet. Ein gutes Trocknen ist unbedingt notwendig, um ein allmähliches Zerfallen der Tabletten durch Reaktion der Säuren mit den Carbonaten zu vermeiden.

Um eine rasche Trocknung zu erreichen, werden beispielsweise Vakuumtrockenschränke verwendet.

In einer anderen Variante der Herstellung erfolgt die Anreaktion der Säure mit basischen Bestandteilen mit anschließender Trocknung im Vakuum. Dem trockenen Granulat wird ein lösliches Gleitmittel vor der Kompression beigemischt. Es kann aber auch mit externer Schmierung tablettiert werden.

Das erhaltene erfindungsgemäße Brausegranulat wird weiter zu Tabletten verpreßt oder in Sachets gefüllt.

Vorzugsweise wird der alkaliempfindliche Wirkstoff, wie Selegilin, zur Erreichung einer guten Homogenität an neutrale Trägersubstanzen gebunden. Als neutrale

Trägersubstanzen für die erfindungsgemäßen Brauseformulierungen werden Lactose, Saccharose, Sorbit, Mannit, Stärke, Pektine oder Cellulosen eingesetzt. Weitere Hilfsstoffe können das Aussehen und/oder die geschmacklichen Eigenschaften der durch Zerfall der Brausetablette erhältlichen wäßrigen Lösungen oder Suspension verbessern, wie Farbstoffe, Zucker oder Süßstoffe. Die Verwendung von Farbstoffen kann sowohl der Hebung des Aussehens als auch der Kennzeichnung des Präparates dienen. Geeignete für die Verwendung in der Pharmazie zugelassene Farbstoffe sind beispielsweise Carotinoide oder Chlorophylle.

Als Zucker und Süßstoffe können Saccharose, Xylitol, D-Glucose, Sorbitol, Mannitol, Lactose, Aspartame sowie Saccharin-Na, Acesulfam oder Natriumcyclamat verwendet werden.

Die folgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern ohne diese jedoch zu beschränken:

<u>Beispiel 1</u>	mg	LÖSTABLETTE
Selegilin HCL	10	
MgCO ₃	96	
CaCO ₃	248	
Zitronensäure	522	
Aspartame	4	
Milchzucker	100	
Aroma	<u>15</u>	
	<u>995</u>	

<u>Beispiel 2</u>	mg	LÖSTABLETTE
Selegilin HCL	10	
Calciumcarbonat	310	
Zitronensäure	620	
Aspartame	7	
Aroma	10	
Natriumcitrat	<u>53</u>	
	<u>1.010</u>	

Beispiel 3

mg

LÖSTABLETTE

Selegilin HCl	10
CaCO ₃	380
Zitronensäure	500
Natriumcyclamat	7
Saccharin-Natrium	1
Aroma	15
Yellow 6	<u>1</u>
	<u>914</u>

Beispiel 4

mg

LÖSTABLETTE

Selegilin	5
Calciumcarbonat	331
Zitronensäure	625
Aspartame	10
Aroma	10
Natriumcitrat	<u>19</u>
	<u>1.000</u>

Beispiel 5

mg

BRAUSEGRANULAT

Selegilin HCl	5
CaCO ₃	410
Zitronensäure	600
Natriumcyclamat	5
Saccharin Natrium	1
Aroma	20
Mannitol	152
Aerosil	2
Kollidon	3
Aspartame	<u>2</u>
	<u>1.200</u>

10

Beispiel 6

mg

BRAUSEGRANULAT

Selegilin HCl	10
CaCO ₃	357
Zitronensäure	522
Natriumcyclamat	5,7
Saccharin Natrium	0,9
Aroma	15
Mannitol	187
Aerosil	2
Kollidon	2
Aspartame	2
Yellow 6	1
Natriumcitrat	<u>100</u>
	<u>1.204,6</u>

Beispiel 7

mg

LÖSTABLETTE

Selegilin	5
MgCO ₃	100
CaCO ₃	320
Zitronensäure	450
Aspartame	3
Milchzucker	50
Aroma	<u>15</u>
	<u>943</u>

Beispiel 8

mg

BUCCALTABLETTE

Selegilin HCL	5
Calciumcarbonat	250
Zitronensäure	112
Aspartame	4
Aroma	10
Natriumcitrat	<u>30</u>
	<u>411</u>

11

Beispiel 9

mg

BUCCALTABLETTE

Selegilin HCl	5
Calciumcarbonat	205
Zitronensäure	200
Natriumcyclamat	2
Saccharin-Natrium	0,5
Aroma	7
Mannitol	71
Aerosil	1
Kollidon	1,3
Aspartame	1
	<u>493,8</u>

Beispiel 10

mg

BRAUSEGRANULAT

Erythromycin	500
CaCO ₃	520
Zitronensäure	720
Natriumcyclamat	7
Saccharin-Natrium	1
Aroma	15
Maisstärke	60
Yellow 6	1
	<u>1.824</u>

Beispiel 11

mg

BRAUSEGRANULAT

Diazepam	5
MgCO ₃	100
CaCO ₃	320
Zitronensäure	450
Aspartame	3
Milchzucker	50
Aroma	15
	<u>943</u>

Patentansprüche:

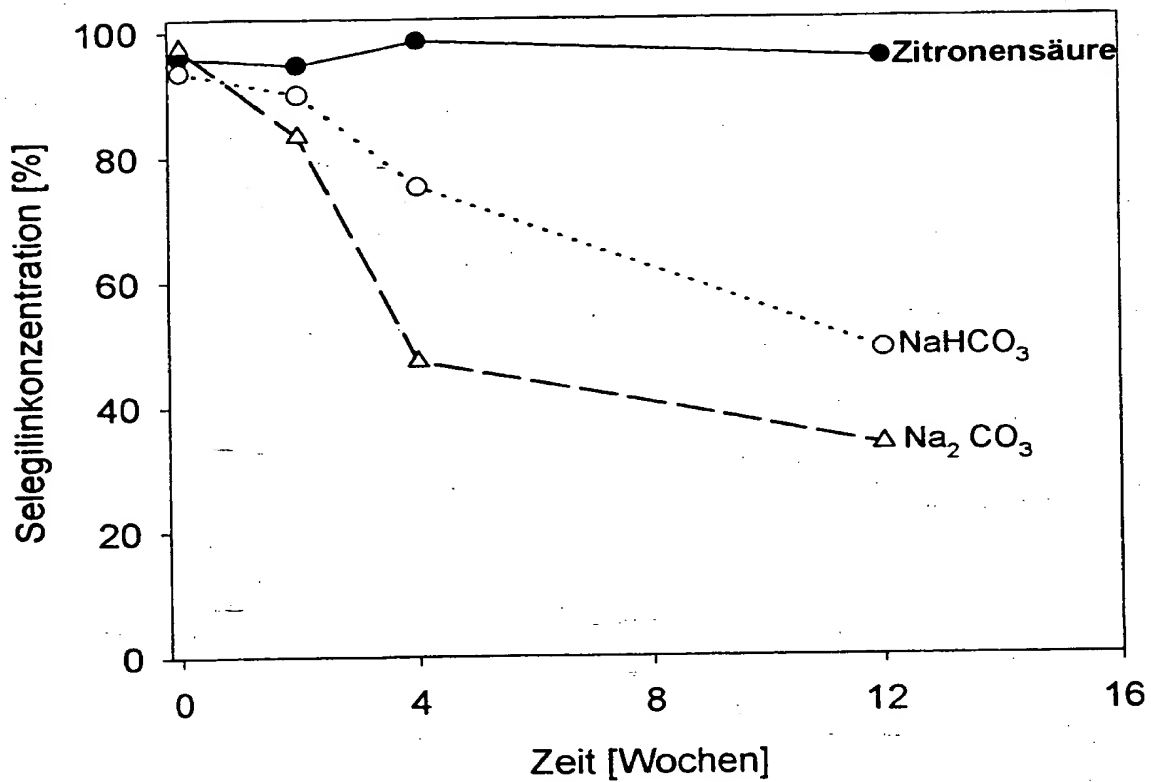
1. Feste, schnellzerfallende Darreichungsformen zur oralen Anwendung in Form von Brauseformulierungen, enthaltend einen alkali-empfindlichen Wirkstoff und eine Brausegrundlage bestehend aus ein oder mehreren Erdalkalicarbonaten, einer organisch essbaren Säure und/oder einem Alkalisalz der Zitronensäure und gegebenenfalls pharmazeutisch verwendbaren Hilfsstoffen.
2. Brauseformulierungen nach Anspruch 1 in Form von Löstabletten, Granulaten und Sachets, die vor Einnahme in geeigneten Mengen Wasser gelöst werden.
3. Brauseformulierungen nach Anspruch 1 in Form von Buccal- oder Sublingualtabletten, die direkt in die Mundhöhle appliziert werden.
4. Brauseformulierungen nach Ansprüchen 1-3 dadurch gekennzeichnet, daß als alkali-empfindliche Wirkstoffe Selegilin, Erythromycin, Clarithromycin, Diazepam, Ampicillin und Phenobarbital oder entsprechende pharmazeutisch verwendbare Salze eingesetzt werden können.
5. Brauseformulierungen nach den Ansprüchen 1-4 dadurch gekennzeichnet, daß als Wirkstoff vorzugsweise Selegilin oder dessen pharmazeutisch wirksame Salze verwendet wird.
6. Brauseformulierungen nach Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, daß als Brausegrundlagen Calciumcarbonat und/oder Magnesiumcarbonat und Zitronensäure eingesetzt werden.

7. Brauseformulierungen nach den Ansprüchen 1 und 6 dadurch gekennzeichnet, daß als Brausegrundlage vorzugsweise Calciumcarbonat und Zitronensäure verwendet wird.
8. Brauseformulierungen nach den Ansprüchen 1 und 6 dadurch gekennzeichnet, daß die Brausegrundlage bis zu 15 % Natriumcitrat enthalten kann.
9. Brauseformulierungen nach Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, daß Vitamin E enthalten sein kann.
10. Brauseformulierungen nach Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, daß bei niedrig dosierten alkali-empfindlichen Wirkstoffen bis zu 90 % einer Brausegrundlage enthalten sein können.
11. Brauseformulierungen nach Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, daß bei höher dosierten alkali-empfindlichen Wirkstoffen 30 % bis 70 % einer Brausegrundlage enthalten sein können.
12. Brauseformulierungen nach den Ansprüchen 1 und 5 dadurch gekennzeichnet, daß Minibrausetabletten 5 mg bis 10 mg Selegilin-HCl und 1200 mg einer Brausegrundlage enthalten.
13. Brauseformulierungen nach den Ansprüchen 1 und 5 dadurch gekennzeichnet, daß Buccalzubereitungen 1 - 10 mg, insbesondere 5 mg bis 10 mg Selegilin-HCL und 50 bis 500 mg einer Brausegrundlage enthalten.
14. Brauseformulierungen nach Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, daß als zusätzliche Hilfsstoffe Farbstoffe, Zucker und Süßstoffe, wie Saccharose, Xylitol, D-Glucose, Sorbitol, Mannitol, Lactose, Aspartame, Saccharin-Na, Acesulfam oder Natriumcyclamat enthalten sein können.

15. Verfahren zur Herstellung von Brauseformulierungen gemäß Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, daß Calcium- und/oder Magnesiumcarbonat und die organisch essbare Säure getrennt granuliert, wobei der alkali-empfindliche Wirkstoff vorzugsweise dem sauren Granulat beigelegt wird und anschließend die getrockneten Granulate gemischt werden oder alle Bestandteile der Brauseformulierung zusammengemischt werden.
16. Verfahren zur Herstellung von Brauseformulierungen nach Anspruch 15 dadurch gekennzeichnet, daß zur Erreichung einer guten Homogenität der alkali-empfindliche Wirkstoff an eine neutrale Trägersubstanz gebunden wird.
17. Verfahren zur Herstellung von Brauseformulierungen nach Anspruch 16 dadurch gekennzeichnet, daß als Trägersubstanzen Lactose, Saccharose, Sorbit, Mannit, Stärke, Pektine oder Cellulosen eingesetzt werden.
18. Verfahren zur Herstellung von Brauseformulierungen nach Anspruch 15 dadurch gekennzeichnet, daß ein Teil des Calciumcarbonates durch Zitronensäure zu Calciumcitrat anreagiert.

1/3

Instabilität von Selegilin gegenüber Alkali



Untersuchungsbedingungen:

Aluminiumröhrchen, 40°C/75% relative Feuchte

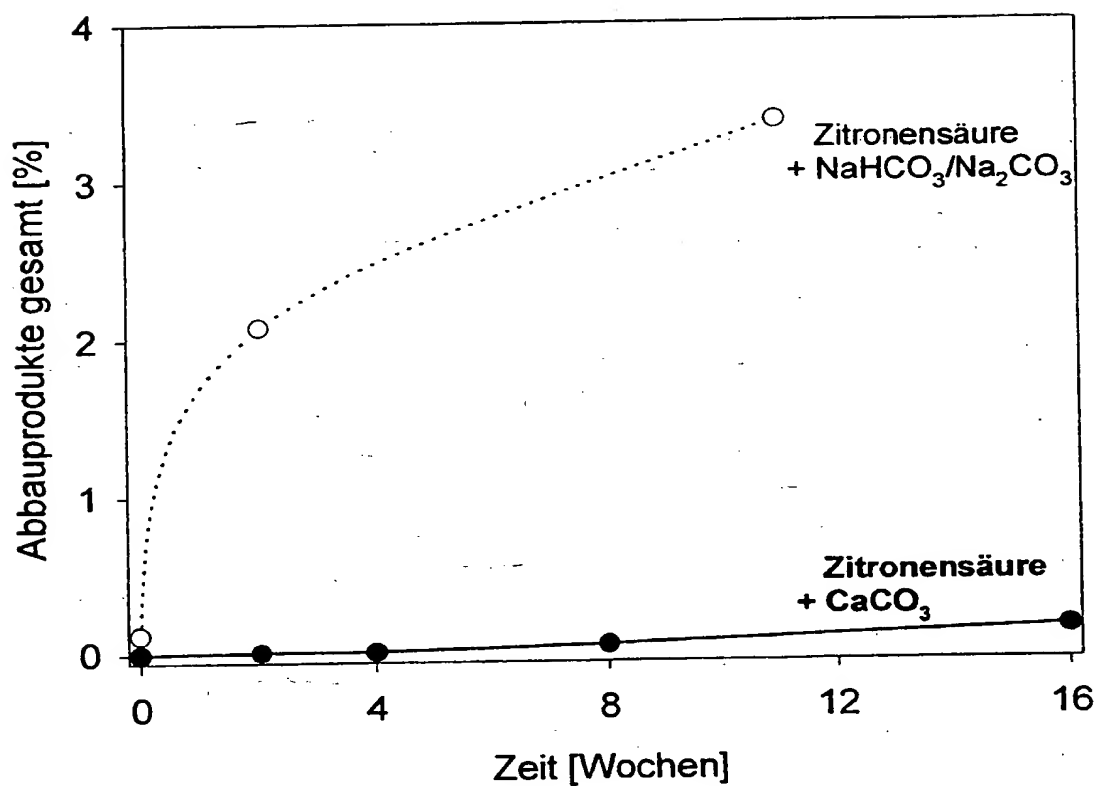
Untersuchungsmaterial:

Mischungen von Selegilin mit Zitronensäure, NaHCO₃ bzw. Na₂CO₃

Abbildung 1

2/3

Vergleich verschiedener Selegilin-Brausesysteme

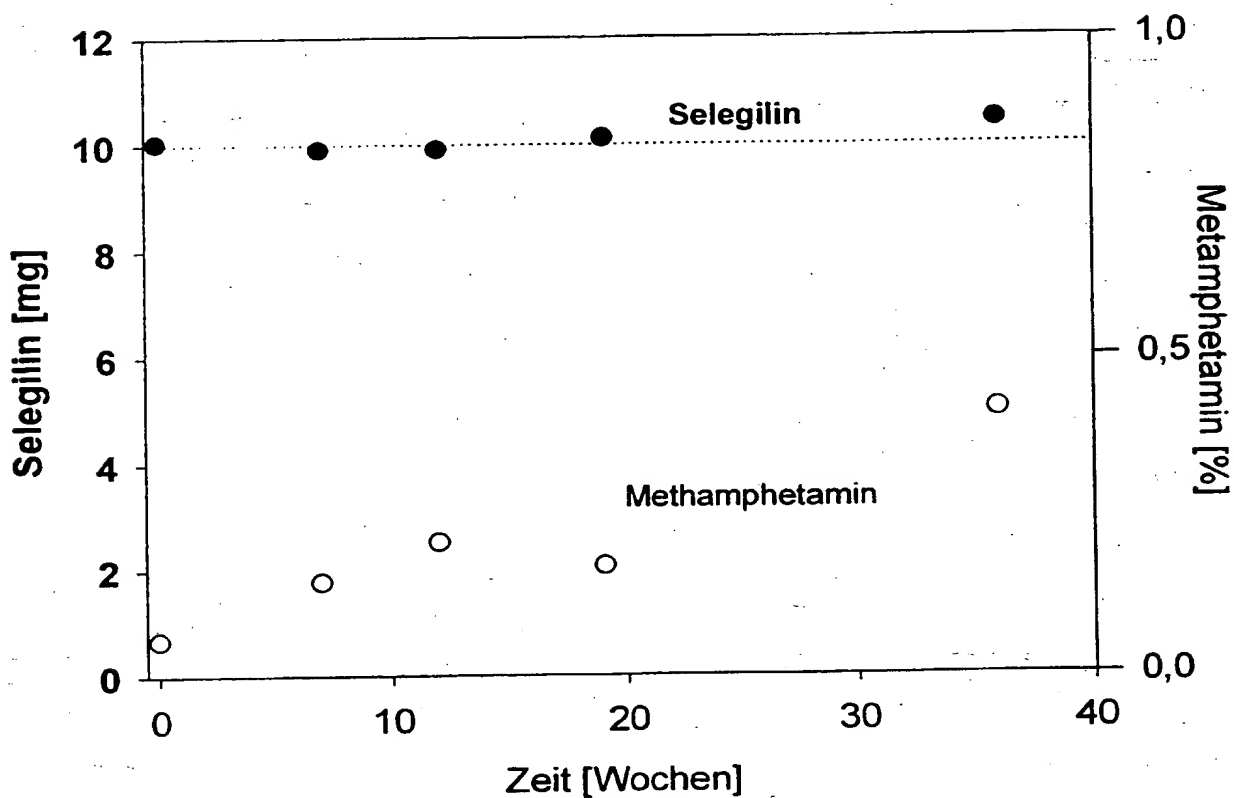


Untersuchungsbedingungen:
Aluminiumröhrchen, 40°C/75% relative Feuchte

Abbildung 2

3/3

Streßtest eines Selegilin/Calciumcarbonat Brausesystems



Untersuchungsbedingungen:

Aluminiumröhrchen, 40°C/75% relative Feuchte

Abbildung 3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PC 1 / DE 99/00798

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 A61K9/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 95 34283 A (GERGELY GERHARD) 21 December 1995 (1995-12-21)	
A	US 4 678 661 A (GERGELY GERHARD ET AL) 7 July 1987 (1987-07-07)	
A	DE 34 40 288 A (GERGELY GERHARD) 7 May 1986 (1986-05-07)	
A	EP 0 396 335 A (BEECHAM GROUP PLC) 7 November 1990 (1990-11-07)	

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

7 September 1999

Date of mailing of the international search report

20/09/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Fischer, W

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PC 1, DE 99/00798

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9534283	A	21-12-1995	AU 7185294 A	05-01-1996
			EP 0624364 A	17-11-1994
			JP 9501955 T	25-02-1997
			AT 140621 T	15-08-1996
			DE 59400446 D	29-08-1996
			ES 2091654 T	01-11-1996
			US 5527540 A	18-06-1996
US 4678661	A	07-07-1987	AT 381451 A	27-10-1986
			AT 345083 A	15-03-1986
			CH 662926 A	13-11-1987
			DE 3434774 A	02-05-1985
			FR 2552308 A	29-03-1985
			GB 2148117 A, B	30-05-1985
			IT 1178516 B	09-09-1987
			JP 1855300 C	07-07-1994
			JP 60092378 A	23-05-1985
			SE 462014 B	30-04-1990
			SE 8404841 A	29-03-1985
DE 3440288	A	07-05-1986	AT 52690 T	15-06-1990
			AT 49501 T	15-02-1990
			AU 576399 B	25-08-1988
			AU 4931885 A	15-05-1986
			AU 584154 B	18-05-1989
			AU 5199086 A	03-06-1986
			CA 1254143 A	16-05-1989
			DD 238529 A	27-08-1986
			DK 499185 A	06-05-1986
			EG 19056 A	30-10-1994
			WO 8602834 A	22-05-1986
			EP 0181564 A	21-05-1986
			EP 0232277 A	19-08-1987
			FI 854303 A	06-05-1986
			FI 871951 A, B,	04-05-1987
			GR 852650 A	04-03-1986
			JP 1747176 C	25-03-1993
			JP 4034966 B	09-06-1992
			JP 61115023 A	02-06-1986
			JP 7053662 B	07-06-1995
			JP 62501210 T	14-05-1987
			PT 81425 A, B	01-12-1985
			SU 1787029 A	07-01-1993
			US 4762702 A	09-08-1988
			US 4888177 A	19-12-1989
EP 0396335	A	07-11-1990	AT 101034 T	15-02-1994
			AU 627298 B	20-08-1992
			AU 5391490 A	01-11-1990
			CA 2015536 A	28-10-1990
			DE 69006385 D	17-03-1994
			DE 69006385 T	19-05-1994
			DK 396335 T	07-03-1994
			ES 2062353 T	16-12-1994
			HK 1004522 A	27-11-1998
			IE 63806 B	14-06-1995
			JP 2295919 A	06-12-1990
			PT 93877 A, B	20-11-1990

formation on patent family members

PC1, DE 99/00798

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 99/00798

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 6 A61K9/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 95 34283 A (GERGELY GERHARD) 21. Dezember 1995 (1995-12-21)	
A	US 4 678 661 A (GERGELY GERHARD ET AL) 7. Juli 1987 (1987-07-07)	
A	DE 34 40 288 A (GERGELY GERHARD) 7. Mai 1986 (1986-05-07)	
A	EP 0 396 335 A (BEECHAM GROUP PLC) 7. November 1990 (1990-11-07)	



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen:

- "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

7. September 1999

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

20/09/1999

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Fischer, W

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PC1/DE 99/00798

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9534283	A	21-12-1995	AU 7185294	05-01-1996
			EP 0624364	17-11-1994
			JP 9501955	25-02-1997
			AT 140621	15-08-1996
			DE 59400446	29-08-1996
			ES 2091654	01-11-1996
			US 5527540	18-06-1996
US 4678661	A	07-07-1987	AT 381451	27-10-1986
			AT 345083	15-03-1986
			CH 662926	13-11-1987
			DE 3434774	02-05-1985
			FR 2552308	29-03-1985
			GB 2148117	30-05-1985
			IT 1178516	09-09-1987
			JP 1855300	07-07-1994
			JP 60092378	23-05-1985
			SE 462014	30-04-1990
			SE 8404841	29-03-1985
DE 3440288	A	07-05-1986	AT 52690	15-06-1990
			AT 49501	15-02-1990
			AU 576399	25-08-1988
			AU 4931885	15-05-1986
			AU 584154	18-05-1989
			AU 5199086	03-06-1986
			CA 1254143	16-05-1989
			DD 238529	27-08-1986
			DK 499185	06-05-1986
			EG 19056	30-10-1994
			WO 8602834	22-05-1986
			EP 0181564	21-05-1986
			EP 0232277	19-08-1987
			FI 854303	06-05-1986
			FI 871951	04-05-1987
			GR 852650	04-03-1986
			JP 1747176	25-03-1993
			JP 4034966	09-06-1992
			JP 61115023	02-06-1986
			JP 7053662	07-06-1995
			JP 62501210	14-05-1987
			PT 81425	01-12-1985
			SU 1787029	07-01-1993
			US 4762702	09-08-1988
			US 4888177	19-12-1989
EP 0396335	A	07-11-1990	AT 101034	15-02-1994
			AU 627298	20-08-1992
			AU 5391490	01-11-1990
			CA 2015536	28-10-1990
			DE 69006385	17-03-1994
			DE 69006385	19-05-1994
			DK 396335	07-03-1994
			ES 2062353	16-12-1994
			HK 1004522	27-11-1998
			IE 63806	14-06-1995
			JP 2295919	06-12-1990
			PT 93877	20-11-1990

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PC 1/DE 99/00798

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0396335 A		US 5225197 A	06-07-1993